

**BLOOD VESSEL PROSTHESIS AND ITS PRODUCTION****Publication number:** JP61045765 (A)**Also published as:****Publication date:** 1986-03-05 JP5075429 (B)**Inventor(s):** HIROYOSHI HISAKI + JP1859003 (C)**Applicant(s):** HIROYOSHI HISAKI + US4678468 (A)**Classification:****- international:** A61F2/06; A61L27/00; A61L27/34; A61F2/06; A61L27/00;  
(IPC1-7): A61L27/00**- European:** A61F2/06; A61L27/34**Application number:** JP19840165090 19840807**Priority number(s):** JP19840165090 19840807

Abstract not available for JP 61045765 (A)

Abstract of corresponding document: US 4678468 (A)

In a cardiovascular prosthesis, at least a part of blood contact surface of the prosthesis is formed by polymer composition comprising water soluble polymer such as heparin and crosslinked polysiloxane, at least a part of the water soluble polymer being entangled or intertwined into polysiloxane networks.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

## ⑫公開特許公報 (A) 昭61-45765

⑬Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 L 27/00識別記号 庁内整理番号  
B-6779-4C

⑭公開 昭和61年(1986)3月5日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全11頁)

⑮発明の名称 血管補綴物及びその製造方法

⑯特 願 昭59-165090  
⑰出 願 昭59(1984)8月7日⑱発明者 広吉 寿樹 八尾市山本町南4の7の19  
⑲出願人 広吉 寿樹 八尾市山本町南4の7の19

## 明細書

## 1. 発明の名称

血管補綴物及びその製造方法

## 2. 特許請求の範囲

1. 血管補綴物の少なくとも血液接触部の一部にポリシロキサンの架橋網目に水溶性高分子を交絡させて相互浸入網目構造を形成させたことを特徴とする生体適合性に優れた血管補綴物。

2. 水溶性高分子を溶解してなる水系溶液に水によって活性化する架橋性の含珪素化合物を混合して生成する水系ゾルで人工血管補綴物を処理することを特徴とする生体適合性に優れた血管補綴物の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は血管補綴物に関し、更に詳しくは長期開存性に優れ、殊に中口径、小口径の人工血管として適用可能な新しい血管補綴物に関する。

## 従来の技術

一般に血管系の欠陥は縫合あるいは吻合技術に

よって矯正される。すなわち、病理部分を切除した後、人工血管を縫合あるいは吻合の手段により置換するものである。

血管、咽頭あるいは気管等の如き生体内の器官または真皮あるいは脳膜等の如き薄膜組織のための人工器官が開発されているが、それらが生体内に受け入れられて成功する条件の一つは、移植された人工器官中に生体組織が生長して行くことを可能ならしめるように、人工器官を構成する壁が有孔性を有する事である。それ故、人体内及び動物体内的血管の治療及び置換の際に、種々の大きさで、かつ種々の生体内の部位で使用される人工血管移植体は、一般には通水性を有する組み合された繊維、ストランド、又は糸から成る多孔性構造で、かつ可撓性のある管から成り立っている。

従来より使用されている人工血管は、この様な構造を有することによりそれが生体内の血管に縫合あるいは吻合されると凝血によりこの内面に極めて薄い内膜が形成され、更に内膜への新生血管の浸入により、内膜に永続的に栄養が補強され、

内膜の器質化が進行する。即ち、血栓の固着のためにも、又、人工血管内面に新生する内膜の器質化のための新生血管の浸入のためにも、人工血管壁は、適切な編目もしくは織目等の有孔性が是非必要である。この編目もしくは織目の網目構造は巨視的な網目（例えば繊維の編んだ網目）であって $100\mu$ ～ $1\mu$ の間にある。

このような有孔性を有する人工血管として、現在ポリエステル繊維の織物又は編物からなる人工血管や、延伸によって内表面をフィブリル化（小繊維構造化）した多孔性四弗化エチレン人工血管が実用に供されている。

#### 本発明が解決しようとする問題点

これら現在実用に供せられている人工血管は内径が比較的大きい時にはかなり高い成功率で実用化されている。特に動脈への血管補綴では内径が約 $7\text{ mm}$ 以上になると、良好な成績を治めている。それにもかかわらず細い内径血管補綴物では臨床的に許容できるものがない。特に静脈へ適用した時の成功率は動脈の場合よりも更に悪い。動脈と

比べて静脈の血液速度が小さく、人工静脈においては抗血栓性を獲得するための血小板の粘着、凝集能を抑制することが特に重要となるがこれが十分には満足されていない。

適当な有孔性血管を動脈に移植すると、まず凝血でその細孔が塞がり、血管の内面は凝血層でおおわれる。この凝血層はフィブリンでできており血管の材料、表面構造などによってその厚みが変化する。ポリエステル、四弗化エチレン系の人工血管を用いた時のフィブリン厚みは $0.5\sim1\text{ mm}$ にも達するので、実際に安心して使用できるのは口径 $10\text{ mm}$ 以上の動脈用人工血管であり、これより口径の小さい人工血管では、長期開存に不安がありこのフィブリン層厚化によっても閉塞しない程度の血管径即ち内径 $5\sim6\text{ mm}$ 以上の動脈でしか用いることができないし、その長期開存成績も芳しくないのが現状である。また人工血管の厚みが増す程内面にできるフィブリン層が厚くなる傾向にあり径の細い血管では厚みの薄いもの、あるいはデニール数の小さい細い繊維の編物、織物を使用し

なくてはいけないが、その到達可能な繊維径には限界がある。

又静脈血管補綴の場合の開存成功率は動脈血管補綴の開存成功率より遙かに低いことが知られており、静脈用人工血管として使用出来るものは現在存在していない。動脈用人工血管も口径 $6\text{ mm}$ 以下で実用に供することができるものは現在出現していない。人工血液としての必要要件として（1）毒性のないこと、（2）異物反応がないこと、（3）耐久性があり劣化しないこと、（4）弾性、伸展性があること、（5）抗血栓性があること、（6）器質化治療が良好であること、（7）縫合し易いこと、（8）各種の形態がつくれること、（9）漏血が少ないとこと、（10）滅菌が可能であることなど多くの要求性能があるが、何よりも重要なのは長期に亘って血管としての機能を示すこと、即ち長期開存性である。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは血管補綴物（人工血管や血管補綴バッヂを含む）の特殊な加工処理によって、優れ

た長期開存性を付与する方法について鋭意研究を進め、現在実用段階にある大口径人工血管の長期開存成績を大幅に向上させるとともに、中口径、小口径人工血管への実用化、更に静脈用血管の実用化への道を開くことに成功したものである。本発明は血管補綴物の少なくとも血管接触面の一部にポリシロキサンの架橋網目に水溶性高分子を交絡させて相互浸入網目構造を形成させたことを特徴とするものであり、又水溶性高分子を溶解してなる水系溶液に水によって活性化する架橋性の含珪素化合物を混合して生成した水系ゾルで血液補綴物を処理することを特徴とする生体適合性のよい血管補綴物の製造方法に関する。

本発明の第1は、ポリシロキサンの架橋網目構造の分子ネットワークに水溶性高分子化合物を交絡させた組成物を上記血管補綴物の少なくとも血液接触面に形成させる特殊な処理をした血管補綴物にするものであり、ここでいう水溶性高分子にはヘパリン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ボ

リプロビレングリコール共重合体、又はブロック共重合体（A-B型、A-B-A型等を含む）、ポリビニルピロリドン、可溶性コラーゲン（アテロコラーゲン）、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリヒドロキシエチルメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミドなどの親水性アクリル酸又はその誘導体、さらにポリビニルアルコール、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、ジアセトンアクリルアミド、アルギン酸、水溶性澱粉、メチルセルロースなどの天然水溶性高分子等が含まれる。

本発明の第2はヘパリンを必須成分とし、これに加えて水溶性高分子をポリシロキサンの架橋網目分子に交絡させヘパリンの抗血栓機能をも充分に発揮させた特殊な加工処理、血管補綴物に関するものである。

本発明の第3はヘパリンとポリビニルアルコールを必須成分とするポリシロキサンの架橋網目分子ネットワークに水溶性高分子を交絡させた組成物で加工処理した血管補綴物に関する。

く不溶。これに室温硬化型のシランカップリング剤を加えて3次元構造としてシリコンゴムとする）と第4級アンモニウム化合物と塩をつくることによって有機溶媒に可溶化したヘパリンとを（通常のヘパリンは水に易溶であるが有機溶剤にとけない）、例えばジクロロメタン中において共存させ有機珪素重合体中間体の縮合架橋反応を、シランカップリング剤の作用で行いシリコーンゴムとし、その網目構造中にヘパリンを共有結合によって安定に保持しているとしている。この方法での特徴は材料に有機珪素重合体を中間体として用いること、又この有機珪素重合体は水にとけないため、ヘパリンを有機溶剤に可溶化する手段をとっていること、反応によってヘパリンが有機珪素化合物と反応して共有結合を生じ、ヘパリンが化学変性をうけていること等が示されている。すでに述べたようにヘパリンは化学的に変性をうけることによってその硬化を激減するので実際の効果はそれ程期待出来ない。

本発明者は人工血管の凝血を抑えるか表面に生

血管補綴物において小口径の人工血管の実用化にたちはだかる最大の問題は、内皮膜生成の前段階に生ずる血栓層（～1mm）や、内皮膜の胞原による閉塞である。これを防ぐために人工血管を予めヘパリン入り生理食塩水で処理したり、第3級アンモニウム塩とヘパリンとをコンプレックス（第4級アンモニウム塩）として含浸させるなどの方法も試みられているが、ヘパリン分子は容易に流出してヘパリンの効果は極く初期の短時間しかもたず、一方ヘパリンの流出を防ぐために、何んらかの化学的方法でヘパリン分子を血液接觸面に化学結合させると、化学的変性によってヘパリンの効果が激減することが知られている。したがってヘパリン分子を人工血管の内腔に有効に固定化する優れた方法は全くないといってよい。

永田、伊予田らは特開昭52-111289号で興味ある方法を提案している。即ち永田、伊予田らは室温硬化型のシリコンゴムに使用する有機珪素重合体、中間体（通常液状高分子で末端水酸基又はアセチル基のポリシロキサンであり水に全

じる凝血層を出来るだけ薄くし、ひいては内皮膜の胞原を最小にする手段を鋭意研究し、血管補綴物の少なくとも内表面に水溶性高分子をポリシロキサン分子網目に交絡させて交互浸入網目構造（IPNと略す Interpenetrating Polymer Networks L.H.Sperling Encyclopedia Polymer Science and Technology, Supplement Vol.1, 288, 1976 Interscience Publishers, New York）をつくることによりこの目的を達することを見出し本発明に到達してものである。ここで重要なのはポリシロキサンのIPNをつくることにある。既述の永田、伊予田らの方法ではこの交互浸入網目構造（IPN）が有機珪素重合体（中間体：高分子量）を用いているために、形成しないことによる。交互浸入網目構造をとらせるには重合体に完全に混じり合う状態で架橋反応をおこすことが必須で、2種以上の重合体を混合すると完全に混り合わず巨視的には一見混合しているようにみえても微視的にはミクロの相分離が生じており、換言すれば2種以上の重合体が分子的に混じり合

わざ夫々同じ組成の重合体がミクロの集合体（アグレゲート）をつくり、このミクロ集合体が混じり合っている状態になっている。

理想的に交互浸入網目構造をとらせるには架橋性官能基をもつ分子すなわち架橋性単量体ないしオリゴマーの状態で用いこの単量体ないしオリゴマーを架橋縮合させ、縮合に際して共存する重合体分子を交絡しながら高分子に生長させるのがよいことを本発明者らは見出し、これに改良を加えて本発明に到達した。

以下本発明の第1の発明について詳述する。

第1の発明は血管補綴物の少なくとも内腔面を水溶性高分子をポリシロキサン分子の網目に交絡させた交互浸入網目構造物で処理したものである。水溶性高分子としてはすでに述べた高分子を含めて、水溶性の合成高分子、天然高分子が広く用いられるが、殊に好ましいものはポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール共重合体、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコー

ル、ゼラチン、ヘバリン、アテロコラーゲン、アルギン酸からなる群から選ばれた少なくとも一つを用いることにある。本発明で用いる加工処理液は、上述の水溶性高分子を用いるので水又は水系（水と有機溶剤の混合系）を用いる点に特徴があり、従って既述の永田、伊予田らの方法にいる水に不溶の有機珪素重合体中間体を用いることは出来ない。

本発明で用いる珪素化合物は、重合体でなくモノマー（単量体）であり、網目構造を有するポリシロキサンを形成させるために、活性化処理によって架橋性官能基（水酸基）を3ヶ以上生じるような低分子の含珪素架橋剤を必須成分として使用する。

ここでいう含珪素架橋剤とは珪素をその分子内に1ヶ以上有し、適当な活性化手法によって架橋能を生じるような官能基を有する化合物を指し、具体的にはシリコンゴムやシリコン樹脂の室温架橋剤、シランカップリング剤として知られている公知の化合物が広く用いられる。

これらの含珪素架橋剤として、水によって活性化される官能基を有するものが好ましく用いられる。これらの代表例は  $\geq SiO-COR$ ,  $\geq Si-OR$  (R:  $CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9$ などの炭化水素)、 $\geq Si-OX$ ,  $\geq Si-X$  (X:  $C\&lt;sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Brなどのハロゲン),  $Si-NR_2$  (R:上記と同じ)などがある。このような含珪素架橋剤を用いたときに生成される架橋含珪素重合体はポリシロキサン構造をとる。$

水によって活性化して架橋能を発揮し、ポリシロキサン架橋体を形成する分子内に珪素原子1ヶを有する含珪素架橋剤の例としては一般式

$R_nSiR'_{4-n}$  (式中Rはアルキル基、アリール基などの炭化水素残基を、R'はアルコキシ基、アシルオキシ基、ハロゲン又はアミン残基を、nは0, 1を表す)で表される化合物がある。

具体的な例としては、たとえばテトラアセトキシシラン、メチルトリアセトキシシラン、エチルトリアセトキシシラン、プロピルトリアセトキシシラン、ブチルトリアセトキシシラン、フエニルトリアセトキシシラン、メチルトリエトキシシラン、

エチルトリエトキシシラン、テトラエトキシシラン、フエニルトリエトキシシラン、プロピルトリエトキシシラン、ブチルトリエトキシシラン、メチルトリメトキシシラン、テトラメトキシシラン、エチルトリメトキシシラン、プロピルトリメトキシシラン、ブチルトリメトキシシランあるいはテトラクロロシラン、メチルトリクロロシラン、エチルトリクロロシラン、ブチルトリクロロシラン、ビニルトリアセトキシシラン、ビス-(N-メチルベンジルアミド)エトキシメチルシラン、トリス-(ジメチルアミノ)メチルシラン、ビニルトリエトキシシラン、ブチルトリエトキシシラン、テグリシドキシプロピルトリメトキシシラン、テトラブロボキシシラン、ジビニルジエトキシシランなどを代表例として挙げることができる。

又、珪素をその分子中に2ヶ含む含珪素架橋剤の代表例としては、たとえば、テトラアセトキシジシロキサン、1,3-ジメチルテトラアセトキシジシロキサン、1,3-ジビニルテトラエトキシジシ

ロキサンのような一般式

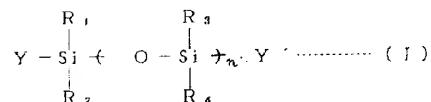
$R_nR_{3-n} \text{---Si---O---SiR}_mR^{\prime}_{n-m}$  (式中  $n, m = 0, 1, 2, 3, n+m = 0, 1, 2, 3$  のいずれか、  $R$  は架橋能のない炭化水素基、  $R'$  、  $R''$  は適當な活性化手段で架橋能を示す基を示す) で表される化合物が挙げられる。

珪素をその分子中に 3 ケ含む含珪素架橋剤の例としては 1,3,5-トリメトキシ-1,1,3,5,5 ペンタメチルトリシロキサン、 1,1,3,3,5,5-ヘキサセトキシ-1,5-メチルトリシロキサンなどを挙げることが出来る。

これらの含珪素架橋剤としては公知の室温架橋型のシランカップリング剤が広く用いられ、例えば Petrarch System Inc. (ペトラーチシステムインコーポレイテッド) 発行のカタログ Silicon Compounds, Register & Review © 1979 や同社の Silicones © 1981 に記載されているすべての含珪素架橋剤を用いることが出来る。

以上に述べた架橋性 (即ち 3 官能性) の含珪素化合物に加えて 2 官能性の縮合によって  $\text{Si---O---}$

Si結合を順次生じてポリシロキサンを生じるような低分子の含珪素化合物を併用してよいことは勿論である。このような 2 官能性の含珪素化合物として、珪素原子に 2 ケの炭化水素基を有し、分子中に 2 ケの水によって活性化されて架橋能を生じる官能基を有する、たとえば一般式 (I)



(式中  $R_1 \sim R_4$  は同種又は異種の炭化水素基、  $n$  は 0, 1, 2, 3 等の正の整数、  $Y$  及び  $Y'$  は同種又は異種の水によって活性化される架橋性官能基をそれぞれ表す)

で示される含珪素化合物がある。これらの化合物は、珪素原子に 2 ケの架橋性のない炭化水素基と分子中に 2 ケの架橋性官能基を含有するものの例としてはジメチルジアセトキシシラン、ジエチル

ジアセトキシシラン、ジメチルジエトキシシラン、ジエチルジエトキシシラン、メチルエチルジメトキシシラン、ジエチルジメトキシシラン、ジメチルジクロロシラン、メチルフェニルジアセトキシラン、ジフェニルアセトキシシラン、ジビニルジエトキシシラン、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジアセトキシシラン、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジメトキシシラン、1,1,3,3-テトラエチル-1,3-ジエトキシシラン、1,1,3,3,5,5-ヘキサメチル-1,5-ジアセトキシシラン、1,1,3,3,5,5-ヘキサエチル-1,5-ジエトキシシラン、1,1,3,3,5,5-ヘキサメチル-1,5-ジメトキシシラン、1,1,1,5,5,5-ヘキサメチル-3,3-ジアセトキシシラン、1,1,1,3,5,5-ヘキサメチル-3,5-ジアセトキシシランなどが挙げられる。

さて本発明の血管補綴物の少なくとも内面を本発明の親水性高分子の交互浸入網目構造に形成させるには、まず加工用の処理液を調製するが、この調製方法は、まず水溶性高分子を水、又は水系の溶剤に溶解し、均一の溶液となし、この溶液に

上述の含珪素化合物を添加する。この順序が大切であって、この順序を逆にして、含珪素化合物の縮合が先に進んで分子量が増大してから、水溶性の高分子 (又はその溶液) を加えると、夫々の分子が同種間でミクロに集合体をつくって目的とする交互浸入網目構造をつくらせることが出来ない。含珪素化合物は水と反応してシラノールを生じるが低分子であるためと生じた親水性-OHの作用で水系媒体中で水溶性高分子と自由に混じり、その状態で縮合反応が進み、水溶性高分子を交絡しつつエマルジョンないし溶液を形成する。系のpHは溶液もしくはエマルジョンの安定性の面からみてpH = 2 ~ 4 近郊が望ましい。pHが 4 をこえると系がゲル化することがある。

この処理溶液での重要な特徴は縮合によって生成するポリシロキサンと水溶性高分子とは原則として化学的に反応しておらず、分子に交絡していることである。これまでに水溶性高分子、たとえばゼラチンをコーティングし、これを水に不溶性にするためにホルムアルデヒドやグルタルアルデ

ヒドで架橋処理する方法などが試みられているが、この場合には2官能のアルデヒド基が水溶性高分子のゼラチンと反応して架橋するものであり、架橋はゼラチン分子自身をとりこんだ架橋となっている。

本発明は架橋はポリシロキサン分子において生じ水溶性高分子は物理的な交絡によって不溶化している点に重要な意義がある。この方法では水溶性高分子は化学変性を受けていないので、たとえば水溶性高分子がヘパリンやゼラチンの場合、これらが固定化され不溶になっているが本来の性能、生体適合性は全く失われておらず、しかもこれらの化合物はポリシロキサン網目に包蔵されているのではなく交絡しているため、これらの分子鎖は、血液と接したときに自由に泳ぐように運動出来るものである。換言すればこのような交互浸入網目分子に交絡した水溶性分子は血液の流れに流出せず、しかも血管補綴物の表面に高濃度に存在することになる。又ここで重要なことは縮合によって生じたポリシロキサンは疏水性となり交絡した水

溶性高分子との間で疏水性-親水性のミクロ不均質構造を生じ、このような構造は生体の血管壁のミクロ構造と酷似しており、生体適合性ないし抗血栓性に大きい寄与をしていると本発明者は考えている。

本発明の第2は、ポリシロキサン分子の網目分子構造ネットワークに交絡させる水溶性高分子としてヘパリンを必須成分として用い、これに加えて水溶性高分子を併用するものである。ここで用いるヘパリンは、血管補綴物の内面に、まず生じる凝血を防止し、もしくは凝血膜の生成のスピードを著しく遅延させるか、もしくは生成した凝血栓膜の厚さを著しく薄く抑制するのに卓効があり、交絡した高分子化合物は、生体との親和性に富み内皮細胞の生育を促進する。

中でも生体適合性のある高分子として、血液中のアルブミンを選択的に吸着するポリエチレンオキサイドや、本来生体成分であるゼラチン、アテロコラーゲン、又は代用血漿として用いられるポリビニルピロリドン、生体適合性のよいポリビニ

ルアルコールが特に好ましく用いられる。

このようなヘパリンと水溶性高分子（いずれも親水性）をポリシロキサン網目分子（疏水性）に交絡させたもので血液接触面を処理した血管補綴物はまず血栓を生じ難いこと、血栓膜を生じても非常に長時間を要し、しかも血栓膜が薄いこと、内皮膜の生成にも時間を要するが、その間に血栓の生長がなく、内皮膜の胞原がないことなど長い間垂涎の的であった小口径人工血管実用への道を開いたものである。

本発明の第3は、本発明の加工処理液の調製の際にポリビニルアルコールを共存させる、ヘパリンと水溶性高分子のポリシロキサン交互浸入網目構造物によって処理した血管補綴物に関する。

加工処理液にポリビニルアルコールを共存させると、今のところ理由はさだかでないが調製液の安定性が著しく向上するのみならず、生体適合性も優れていることを本発明者は見出した。ポリビニルアルコールが存在しない場合、加工処理液が不安定なことがあり、ポリシロキサン分子が分離

して沈殿物となって系から分離する現象が時としてみとめられることがあるが、この系にポリビニルアルコールが存在すると、この現象がみられず、長期に亘って加工処理液が安定である。

本発明に用いられるヘパリンはナトリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩であってよい。又、本発明で特に好ましい水溶性高分子化合物としてはゼラチン、アテロコラーデン、アルギン酸等の天然高分子がある。アテロコラーデンは本来不溶性のコラーゲンをペプシンで処理して可溶性としたものであり、ゼラチンとともに本来生体内に存在するものであり、しかも抗原抗体反応はない。これらの天然の化合物は、内皮膜の生成に有益な作用をするものと考えられる。

本発明に用いられる好適な水溶性の合成高分子化合物としてはポリエチレングリコール又はその共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールが特に好ましい。ポリエチレングリコールは血液中からアルブミンを選択的に吸着する特殊性があり、吸着したアルブミンは抗血栓付与に

重要な役割を果たす上、ポリエチレングリコールは繊維の柔軟性を付与する性質があり、処理後の血管補綴物が非常に柔軟性に富み、取り扱い易く、血管など生体組織への縫合も容易である。柔軟性を与えるにはポリエチレングリコールは液状のもの（分子量600以下）のものを用いると最も効果があるが、蠟状のもの（分子量800～1500）、フレーク状のもの（分子量1600～3000）もいずれも用いることが出来る、ポリビニルアルコールは分子量300～5000までの間で用いることが出来るが、酸化度は95%以上のものが好ましい。ポリビニルアルコールは生体に対し異常な反応を全くおこさず、生体適合性がよいので好ましく用いられる。ポリビニルピロリドンは、代用血漿としても用いられるものであり分子量300～10,000までの間で好ましく用いられる。又ジアセトンアクリルアミド重合体、ポリ-2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸（又はその塩）の如き水膨潤性の大きい高分子も好ましく用いられる。

微細繊維部に充分にぬらして乾燥すればよい。又この浸漬の前に予めブロー放電を行って処理液と血管補綴物の内面の親和性をあげてもよい。溶剤の蒸発に伴って用いた高分子、シロキサン成分は濃縮し、縮合架橋反応が進行して分子網目を逐次完成し、本発明の加工処理が完成する。加工処理むき血管補綴物が弗素樹脂系のPTEFの場合、処理表面の疏水性を減じるために予め水溶性の有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、アルコールなどで処理して、これらの溶剤で加工表面をぬらした上で本発明の加工処理を行うと、血管補綴物の表面を満遍なく行えて好ましい。

#### 作用

本発明の特徴は、すでに詳細に述べたように第1に、血管補綴物の血栓膜の形成を遅延させかつ生成膜が薄いこと、第2に内生膜が薄く、この膜が胞原しないこと、したがって第3の特徴として小口径人工血管が長期に亘って開存性を保つこと、第4に本加工処理によって、ポリエスチル繊維物血管補綴物は漏血がほとんどなく従来のいわゆる

本発明に適用される人工血管は特に限定する必要はないが、ポリエスチル繊維編織物よりなる血管補綴物、延伸フィブリル化処理した弗素樹脂系のいわゆるEPTFE（Expanded Polytetrafluoroethylene）血管補綴物が用いられる。前者は平織とメリヤス編みがあり、ポリエスチル繊維が夫々網目構造をとり、有孔性を付与して編織されている。後者は延伸によってフィブリル化（連結小繊維化）されていて小繊維のオーダーは1μ～100μ位になっているものである。本発明はこれ以外の人工血管にも適用出来、例えばコラーゲン繊維の編織血管補綴物や動物の生体の一部を利用した例えば豚の尿道組織を利用した人工血管、牛頸動脈を利用したもの、人臍帯静脈血管などを利用したものにも適用出来る。血管補綴物としては人工血管や心臓用パッチ、心臓血管系パッチ、抹消血管系パッチなども含まれる。

処理する方法は、本発明の処理液に、上記血管補綴物を充分に浸漬し、血管補綴物の表面を充分に接觸させて編織網目、ないしフィブリル化した

プレクロッティングが不要であること、第5に本加工処理によって編織物繊維同志が接着するためには、繊維のほつれがないことなどの特徴を有している。本発明において従来ポリエスチル繊維では、内皮膜生成を促進するため有孔性が必要であり、一方この有孔性のために漏血が生じ、これを防ぐために、治療前に患者の血液で処理してその孔を患者自身の血液で凝血させることによって穴ふさぎを行うプレクロッティングが不可欠とされていた。本発明は水溶性の高分子を分子交絡によって不溶化しているために、これらの水溶性分子は溶出しないが水を吸収して膨潤するために血液の漏出を防ぎプレクロッティングの必要をなくしたものでのこの点のみをもってしても大きい意義を有するものである。

以下、本発明を更に具体例によって詳細に説明する。

#### 実施例1

##### 交互注入網目高分子溶液の調製1-(1)

ポリエチレングリコール（分子量6000）を

水に溶解し、30%溶液として室温で激しく攪拌しながら、トリアセトキシシランの30%溶液を注意深く滴下した。ポリエチレングリコールとトリアセトキシシランの重量比は3/2である。滴下終了後、pHを3に調節して一時間攪拌を続行して得た溶液を調製溶液(1-(1))とする。

## 交互浸入網目高分子溶液の調製1-(2)

ポリビニルアルコール(重合度1800、鹹化度99.8%)を水にとかし20%溶液とした。35℃に保ち、用いたポリビニルアルコールに対してトリアセトキシシラン-ジアセトキシシメチルシラン混合物(8:2)のテトラヒドロフラン溶液を注意深く滴下した。溶液のpHは3に調節した。

溶液はやや乳白色気味のものである。これを調製溶液(1-(2))とする。

## 溶交互浸入網目高分子溶液の調製1-(3)

市販のゼラチンを水と混合し、昇温させて均一の溶液とした。これを72℃に保ち、テトラメトキシシランとメチルトリメトキシシラン混合物(8:2)を滴下し、塩酸でpH=2.5とし、攪拌し

た。まずオイル状のシリコーンが上層に分離するが攪拌を続行すると粘稠な均一ゾルとなる。これを調製溶液1-(3)とした。

## 交互浸入網目高分子溶液の調製1-(4)~(7)

ポリビニルビロリドン、アテロコラーゲン、ポリエチレングリコール、ポリプロピルグリコールブロック共重合物、ヘパリンを夫々用い、これらの水溶液をつくり、これに用いた高分子と同量(重量)のテトラエトキシシラン-ジエトキシジメチルシラン混合物(9:1)を滴下し、35℃で均一なゾル状物となるまで攪拌した。このように調製した溶液を夫々調製液1-(4)、1-(5)、1-(6)、1-(7)とした。

## 実施例2 含ヘパリン溶液の調製

## ヘパリン含有交互浸入網目高分子の調製2-(1)

重合度1200、鹹化度99.5%のポリビニルアルコールの10%水溶液に、ポリビニルアルコール100重量部に対して50重量部のヘパリンを加えて均一な溶液とした。水溶液のpHを2.5に調節したのち、300重量部のテトラエトキシシラン

を加えて30℃にて攪拌を続行すると、6時間後に均一な淡い乳白色の均一溶液となった。

交互浸入網目高分子とするには、架橋性の含珪素化合物を一番あとで加える必要があり、この順序を間違えると、例えば架橋性の含珪素化合物を加えた後にヘパリンを加えると、ヘパリンは珪素の架橋ネットワークに交絡せず、単なる混合物となるためこのような溶液で加工したものは容易にヘパリンは流出してしまう(参考例参照)。

## 参考例1 含ヘパリン溶液の調製-参考溶液(R-1)

重合度1200、鹹化度99.5%のポリビニルアルコールの10%水溶液をpH2.5に調節し、300重量部のテトラエトキシシランを加え、30℃で攪拌して均一なゾルとした。こうして出来た均一な水性ゾルにポリビニルアルコールの50重量部のヘパリンを加えてよく混合し、均一溶液とした(参考調製液(R-1)とする)。

## ヘパリン含有交互浸入網目高分子溶液2-(2)

重合度4000のポリエチレングリコール(フ

レーク状)と重合度500のポリエチレングリコール(液状)の80:20混合物を水にとかし、20%溶液とした。これにポリエチレングリコール60重量%に相当するヘパリンを加えてよく混合し、均一な溶液とした。これに用いたポリエチレングリコールに対して80重量%のテトラアセトキシシランを加えて、pHを3に調節して、均一なゾル状になるまで攪拌した。これを調製溶液2-(2)とする。

## ヘパリン含有交互浸入網目高分子の調製2-(3)

ポリエチレングリコールの代わりにゼラチンを用い濃度を1.0%として反応温度を70℃とした以外は上の例と同じである。均一なゾルとなったあと、血管補綴物に加工処理するまで50℃以上に保温することが望ましい。

尚、実施例1、2の調製液は調製後6週間以内に使用することが望ましい。時として長時間放置するとシリコーン化合物が分離することがある。

## ヘパリン含有交互浸入網目高分子の調製2-(4)

溶媒としてテトラヒドロフラン-水(3:0):

70) 混合液を用いた以外は2-(1)と同様である。この例の調製溶液を2-(4)とする。

実施例3 PVA共存含ヘパリンの安定な交互浸入高分子溶液の調製3-(1)

(1) 重合度2000、鹹化度99.5%のポリビニルアルコール5%、ポリエチレングリコール(重合度1300)5%、ヘパリン10%を含む水溶液を塩酸でpH=3とし、これにテトラエトキシシランをポリビニルアルコールの3倍重量部添加し、40℃で激しく攪拌を続行し4時間後均一なゾル溶液を得た(調製溶液3-(1))。この溶液は2ヶ月を経ても全く安定であった。

(2) 重合度1200、鹹化度99.8%のポリビニルアルコール5%、重合度550のポリエチレングリコール1%、重合度1800のポリエチレングリコール5%、ヘパリン8%を含む水溶液をpH=2とし、これに上記ポリマーの総重量と同量のトリアセトキシシラン-ジアセトキシジメチルシラン混合物(7:3)のテトラヒドロフラン溶液を攪拌下に滴下し、均一なゾルになるまで攪拌を続

行した。約5時間後、安定なゾル状溶液となった。この溶液は6週間も安定であった(調製溶液3-(2))。

(3) 重合度800の鹹化度99.8%のポリビニルアルコール7%、重合度1600のポリビニルビロリドン5%、ヘパリン7%を含む水溶液に、テトラアセトキシシラン-ジアセトキシジメチルシラン(1:1)混合物のジオキサン溶液を添加し、pH=2.8にして攪拌し、均一なゾル溶液を得た(調製溶液3-(3))。

(4) 重合度1600のポリビニルアルコール6%、ゼラチンとアテロコラーゲン(1:1)混合物1.5%、ヘパリン5%を含む水溶液を60℃に保って均一の溶液とし、これにテトラメトキシシラン-トリメトキシシランの混合物(6:4)を添加し、50℃で攪拌し均一なゾルを得た(調製溶液3-(4))。

実施例4 加工処理-ポリエステル系人工血管  
内径1.0mm、4mm、3mm、2mmのポリエステル繊維(テトロン⑩)の平織による、蛇腹加工を

ほどこした人工血管を用意した。

本人工血管の繊物は0.3dのポリエチレンテレフタレート長繊維から織られたもので有孔度は120(mℓ/cm²/120mmHg)であった。

これらの人工血管を、実施例1、2、3で調製した各処理液に夫々5分~10分浸漬し、殊に人工血管の内腔に満遍なく漬し、内部より外部へ溶液が移動するように強制した。処理を終わった人工血管は風乾した。

実施例5 加工処理-弗化樹脂系人工血管

市販の4フッ化エチレン樹脂ファインパウダー(三井フロロケミカル社製テフロン)1kgと押し出し助剤としてナフサ260mℓをタンブラーで均一に混合し、これを加圧予備成形後、ラム押出機械でチューブ状に押し出し、ついで該チューブから押し出し助剤を多少揮発させたのち約300℃の予熱状態でチューブを長手方向に約3倍延伸しフィブリル化した。これに延伸したテフロンチューブを巻きつけて補強した上で340℃で約5分間加熱焼成し、いわゆるPTFE人工血管をつ

くった。このように用意したPTFE人工血管の内径は3mmと1.0mmである。これらを用いて、実施例1、2、3で調製した処理溶液で血管内面に浸漬処理するが、このPTFE人工血管は疏水性であるので、ぬれ易いようにテトラヒドロフラン、又はアセトンで一旦湿し、ついで処理溶液で処理した。フィブリル間に処理溶液がゆきわたるよう、人工血管を適度に引っ張ったり軽くおさえたりして充分に処理液が各微細フィブリルに接触するようとする。処理後の人工血管は風乾した。

実施例6

実施例4で加工処理した人工血管を用いて、雑種成犬を用いて腸骨動脈と端-端結合で人工血管の移植施術を夫々10例づつ行い、その結果を下記に一括して示した。

実験 No.	人工血管 管口径	移植場所	加工処理液	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後
(1)	4mm	腸骨動脈	1-(1)	◎	◎	○

(2)	4 mm	同上	1-(2)	◎	◎	○	◎ 80%以上開存、○ 60%以上開存、 ×閉鎖開存 60%以下、(ー)全部閉鎖		
(3)	4 mm	同上	1-(3)	◎	◎	○	×閉鎖開存 60%以下、(ー)全部閉鎖		
(4)	4 mm	同上	1-(4)	◎	◎	○			
(5)	4 mm	同上	1-(5)	◎	◎	○	実施例 7		
(6)	4 mm	同上	1-(6)	◎	◎	○	実施例 5 でつくった 3 mm 血管を用いて雑種成犬		
(7)	4 mm	同上	1-(7)	◎	◎	○	の大腿動脈に移植した結果を下記に示す。各 10 例づつ行った。		
(8)	3 mm	大腿動脈	2-(1)	◎	◎	○			
(9)	3 mm	同上	2-(2)	◎	◎	○			
(10)	3 mm	同上	2-(3)	◎	◎	○	処理液	10例中の開存例数	
(11)	2 mm	同上	2-(1)	◎	◎	○		3ヶ月後	1年後
(12)	2 mm	同上	2-(1)	◎	◎	○	R-(1)	4	2
(13)	2 mm	同上	2-(1)	◎	◎	○	1-(1)	9	9
(14)	2 mm	同上	3-(1)	◎	◎	○	1-(2)	8	8
(15)	2 mm	同上	3-(2)	◎	◎	○	1-(3)	9	9
(16)	2 mm	同上	3-(3)	◎	◎	○	1-(4)	9	8
(17)	2 mm	同上	R-1	×	×	×	1-(5)	10	9
(18)	3 mm	同上	R-1	○	×	×	1-(6)	10	9
(19)	3 mm	同上	—	(ー)	(ー)	(ー)	1-(7)	9	9
(20)	2 mm	同上	—	(ー)	(ー)	(ー)	2-(1)	10	10
							2-(2)	9	9

2-(3)	9	8
2-(4)	10	9
3-(1)	9	9
3-(2)	9	8
3-(3)	10	9
—*	1	0
—	0	0

\* 未処理のもの

## 実施例 8

市販のダクロン織物製及びテフロンフェルト製のパッチを夫々処理液 2-(1)、2-(2)、3-(1)で処理し、雑種成犬の下向大動脈に補綴した。3ヶ月後取り出してみると、ほとんど血栓がなく内皮細胞も幼若であった。

一方、処理しないものは一面に血栓が覆っており、内皮細胞が生育していたがその厚みは約 1 mm に達していた。

尚、短期での比較のために全く同じ条件で実験

して一週間後に取り出したものを比べると未処理のものは一面に血栓が生じていたが、上記の処理を行ったものは全く血栓がみられなかった。

## 比較例 2

実施例 2 の 2-(1) 溶液と参考例 R-1 溶液で処理した人工血管（ダクロン製 4 mm）を用いて 37°C の流れ巾でヘパリンの脱落量を調べた。経時的にとったデータをまとめると次のようである。

	人工血管から流出したヘパリン量						
	1日	2日	4日	8日	12日	30日	90日
2-(1)	12%	26%	26%	29%	29%	31%	34%
R-(1)	23%	35%	42%	50%	54%	80%	97%

R-(1) は IPN になつてないので 1ヶ月後には 80% のヘパリンが流出してしまうが 2-(1) は IPN を形成するのでヘパリンは長時間保持されることが示されている。

出願人 広吉寿樹

(自発) 手 続 補 正 書

昭和 60 年 4 月 17 日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

昭和 59 年 特 許 願 第 165090 号

2. 発明の名称 血管補綴物及びその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

フリガナ 住 所 大阪府八尾市山本町南4の7の19

氏 名 (名称) 広 吉 寿 銀印

4. 代 理 人

住 所

氏 名

5. 補正命令の日付



6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容

(8)、同第 20 頁 10 行目の「内面」を「血液接觸面」と補正します。

(9)、同第 20 頁末行～第 21 頁 1 行目の「ポリビニルアルコールが」を「ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸、ポリサッカライド(天然多糖類)が」と補正します。

(10)、同第 21 頁 8 行目の「胞原」を「肥厚」と補正します。

(11)、同第 22 頁 8 行目の「アルギン酸等」を「アルギン酸、コンドロイチン硫酸(又はその塩)、ポリサッカライド等」と補正します。

(12)、同第 22 頁 9 行目の「アテロコラーデン」を「アテロコラーゲン」と補正します。

(13)、同第 25 頁 2 行目の「ブロー放電」を「グロー放電」と補正します。

(14)、同第 25 頁 7 行目の「P T E F」を「P T F E」と補正します。

(15)、同第 25 頁 17 行目の「胞原」を「肥厚」と補正します。

(16)、同第 27 頁 6 行目の「調製溶液 (1 -

特開昭 61- 45765 (11)

(1)、明細書第 6 頁 11 行～12 行目の「血液補綴物」を「血管補綴物」と補正します。

(2)、同第 7 頁 10 行～11 行目の「メチルセルロースなど」を「メチルセルロース、コンドロイチン硫酸(又はその塩)、酸化澱粉(ジアルデヒド澱粉)、ポリサッカライド(多糖類)など」と補正します。

(3)、同第 8 頁 3 行目の「胞原」を「肥厚」と補正します。

(4)、同第 10 頁 2 行目の「胞原」を「肥厚」と補正します。

(5)、同第 10 頁 10 行目の「到達してものである。」を「到達したものである。」と補正します。

(6)、同第 11 頁 12 行目の「内腔面」を「血液接觸面」と補正します。

(7)、同第 12 頁 1～2 行目の「アルギン酸から」を「アルギン酸、コンドロイチン硫酸(又はその塩)、ポリサッカライド(多糖類)から」と補正します。

(1)、(1)」を「調製溶液 (1 - (1) ) 」と補正します。

(17)、同第 28 頁 3 行目の「調製溶液 1 - (3) 」を「調製溶液 (1 - (3) ) 」と補正します。

(18)、同第 28 頁 6 行～7 行目の「ポリエチレングリコール、ポリプロピルグリコールプロック共重合物」を「ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールプロック共重合物」と補正します。

(19)、同第 28 頁 15 行目の「ヘパリン含有交互浸入網目高分子」を「ヘパリン含有交互浸入網目高分子溶液」と補正します。

(20)、同第 30 頁 8 行～9 行目の「調製溶液 2 - (2) 」を「調製溶液 (2 - (2) ) 」と補正します。

(21)、同第 30 頁 10 行目の「ヘパリン含有交互浸入網目高分子」を「ヘパリン含有交互浸入網目高分子溶液」と補正します。

- 以上 -